

07 2 3 4 4 1 - 1

На правах рукописи

ТОЛМАЧЕВ  
Сергей Валентинович

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗОТИОЦИАНАТОВ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Иркутск - 2001



0723441 - 1

На правах рукописи



ТОЛМАЧЕВ  
Сергей Валентинович

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗОТИОЦИАНАТОВ

02.00.03 – органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
КФУ



0000977388

Иркутск - 2001

Работа выполнена в лаборатории неопределённых гетероатомных соединений Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук  
(Doctor the Netherlands)  
Недоля Нина Алексеевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Дерягина Элеонора Николаевна  
  
кандидат химических наук  
Баранский Владимир Алексеевич

Ведущая организация: Институт органического синтеза УрО РАН

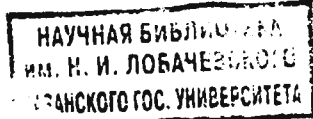
Защита состоится 4 октября 2001 года в 9<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 003.052.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН.

Автореферат разослан 30.08 2001 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, к. х. н.

И. И. Цыханская



## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность работы.** Интерес к химии простых виниловых эфиров, начиная с основополагающих работ А.Е. Фаворского и М.Ф. Шостаковского, неуклонно растет. Большие циклы ежегодных публикаций включают в себя работы по систематическому изучению процессов полимеризации и сополимеризации, а также использованию виниловых эфиров и их полимеров в качестве компонентов композиционных материалов. Причем в качестве сомономеров все шире используются функционально замещенные виниловые эфиры, позволяющие осуществлять легкую функционализацию полимеров, обеспечивая им возможность к дальнейшим полимераналогичным превращениям, структурированию и направленному конструированию макромолекул.

Одним из таких функционально замещенных виниловых эфиров с мощным синтетическим потенциалом, оригинальные способы получения которого разработаны в Институте, является 2-(винилокси)этилизоотиоцианат. Наличие в его структуре двух изолированных реакционных центров качественно различной химической природы – изотиоцианатной и винилоксигруппы, связанных этиленовым мостиком, обеспечивает не только сохранение наиболее типичных свойств виниловых эфиров и изотиоцианатов, но и возможность структурно-избирательной модификации соединений различных классов, открывая простой и эффективный выход к новым семействам виниловых эфиров и изотиоцианатов с функциональными заместителями.

Вовлечение 2-(винилокси)этилизоотиоцианата в низкотемпературные реакции с ненасыщенными карбанионами, в рамках недавно открытого принципиально нового общего подхода к формированию фундаментальных азот- и серо-содержащих гетероциклических структур (пирролов, дигидропиридинов, пирролинов, хиолинов, тиофенов, тиопиранов и др.) с редкими и труднодоступными заместителями и функциями, открывает доступ к ранее неизвестным виниловым эфирам пиррольного и дигидропиридинового ряда.

**Цель работы:** систематическое изучение реакционной способности и синтетических возможностей виниловых эфиров изотиоцианатоалканолов – 2-(винилокси)этилизоотиоцианатов, в том числе в гетероциклическом синтезе; развитие ранее найденных и поиск новых общих подходов и оригинальных методов синтеза новых семейств перспективных для практического применения функционально замещенных виниловых эфиров и изотиоцианатов – потенциальных биологически активных соединений, стартовых веществ для тонкого органического синтеза, нетрадиционных продуктов и прогрессивных материалов, расширение их ассортимента, изучение свойств; направленная каскадная сборка пиррольных и дигидропиридиновых структур с редкой функциональностью низкотемпературными реакциями изотиоцианатов с ненасыщенными карбанионами.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** В результате проведенных исследований разработан простой и эффективный метод синтеза ранее неизвестных диизотиоцианатов с ацетальными и ацидальными функциями, основанный на региоселективном электрофильном присоединении ароматических диолов и дикарбоновых кислот к 2-(винилокси)этилизоотиоцианату. На примере *L*-ксилозы показана возможность легкого введения изотиоцианатных функций в углеводы.

Предложены предельно простые и технологичные способы получения ранее неизвестных тиокарбаматов, бис-амидов, тиамидов и тиоимидатов, содержащих в своем составе высокореакционноспособные винилокси группы, нуклеофильными реакциями 2-(винилокси)этилзотиоцианата со спиртами, дикарбонowymi кислотами, металлоорганическими реагентами (реактивами Гриньяра).

Получил дальнейшее развитие принципиально новый общий подход к высокоселективной одnoreакторной сборке биологически важных гетероциклических структур – пирролов и 2,3-дигидропиридинов с редкими или трудноводимыми C- и N-функциональными заместителями, в том числе с винилокси группами, в основе которого лежат низкотемпературные ( $-100^{\circ}\text{C}$ ), высокоскоростные реакции зотиоцианатов с полярными металлоорганическими соединениями (металлоацетиленами и -1,2-диенами).

Вовлечение 2-(винилокси)этилзотиоцианата (наряду с другими зотиоцианатами) в реакции с карбанионами пропаргилэфиров, пропаргиламинов, енинов, диенов и 3-(1-этоксизтоксид)-1-пропинов, генерируемыми *in situ* под действием сверхоснований, обеспечило простой и удобный выход на новые семейства ранее неизвестных и недоступных виниловых эфиров пиррольного и дигидропиридинового ряда, а также 5-(1-этоксизтоксид)пирролов, 2-(гидроксид)пирролов, 3-винил- и 3-этилпирролов.

Найдены условия снятия ацетальной защиты (с сохранением винилокси группы и пиррольного ядра) мягким гидролизом 1-[(2-винилокси)этил]-4-R-2-(метилтио)-5-(1-этоксизтоксид)пирролов, приводящим к 1-[(2-винилокси)этил]-2-(гидроксид)пирролам, реализующимся в их пирролоновой форме. Кислотно-катализируемый метанолиз 1-[(2-винилокси)этил]-4-R-2-(метилтио)-5-(1-этоксизтоксид)пирролов приводит к одновременному удалению ацетальной и винилоксигрупп, открывая доступ к 2-(гидроксид)-1-(гидроксизтил)пирролам.

Таким образом, разработана серия простых и эффективных методов синтеза ранее неизвестных и труднодоступных виниловых эфиров и зотиоцианатов с активными функциональными группами, перспективных для создания на их основе новых материалов и продуктов, а также для проведения биологических исследований.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по теме: «Ненасыщенные и ароматические сероорганические соединения и их селеновые и теллуrowые аналоги на базе ацетилена и его производных как строительные блоки в направленном синтезе биологически активных веществ и передовых материалов для критических технологий» (№ государственной регистрации 01990000409) при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: Проект № 96-15-97536 «Изучение общих закономерностей фундаментальных реакций ацетилена и его производных, протекающих в сверхосновных мультифазных системах», Проект № 98-03-32941а «Низкотемпературные реакции карбанионов: амбидентные анионы зотиоцианатов как предшественники пирролов, тиазолов, имидазолов», Проект № 01-03-32698а «Низкотемпературные реакции ненасыщенных карбанионов: принципиально новая стратегия синтеза фундаментальных N-, O-, S-гетероциклов», а также в рамках Интеграционного научного проекта «Разработка научных основ целенаправленного поиска биологически активных веществ, перспективных в качестве препаратов медицинского и сельскохозяйственного назначения» по теме: «Разработка научных основ принципиально новых подхо-

дов к синтезу фундаментальных гетероциклических структур – перспективных базовых соединений для направленного синтеза биологически важных соединений» (Постановление Президиума СО РАН от 16.06.97 № 185) и Соглашения о научном сотрудничестве между ИриХ СО РАН и Utrecht University, The Netherlands «Development of Chemistry of Unsaturated Heteroatomic, Heterocyclic and Metalloorganic Compounds Based on Acetylene».

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты работы представлялись на Молодежной научной конференции по органической химии "Байкальские чтения 2000", Евразийской конференции по гетероциклическим соединениям (Суздаль, 2000), 1<sup>ой</sup> Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста (Суздаль, 2000), Молодежной научной школе-конференции "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск, 2001).

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в ведущих отечественных и международных журналах и 3 тезисов; еще 3 статьи приняты к опубликованию.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 178 стр. машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитированной литературы, включающего 284 наименования.

В первой главе дан обзор литературных данных о методах получения и реакционной способности 2-(винилокси)этилизоотиоцианата.

В главе 2 обсуждены результаты собственных исследований автора, касающиеся разработки новых методов синтеза функционально замещенных виниловых эфиров и изотиоцианатов – производных 2-(винилокси)этилизоотиоцианата и их реакционной способности.

В главе 3 (экспериментальная часть) приведены типичные методики синтезов, разработанные в ходе исследования.

Результаты проведенных исследований, научные положения и выводы работы базируются на надежном экспериментальном материале, подтверждены современными физико-химическими методами исследования (ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии) и не вызывают сомнений.

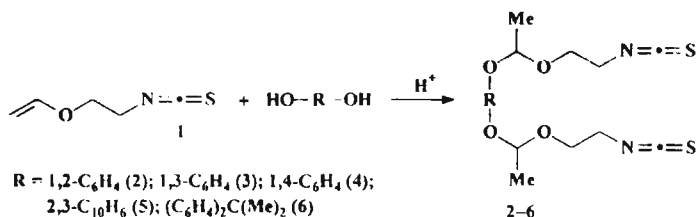
## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **1. Реакции электрофильного присоединения ди- и полипротогенных соединений к 2-(винилокси)этилизоотиоцианату**

Высокая склонность двойной связи, активированной сопряженным гетероатомом, к электрофильной атаке является основным и наиболее типичным химическим свойством виниловых эфиров, обеспечивающим им широкое применение в органическом синтезе и в практике. Вовлечение в эти реакции 2-(винилокси)этилизоотиоцианата и его способность селективно и, как правило, количественно присоединять протогенные соединения по винилкоксигруппе, сохраняя изотиоцианатную функцию полностью незатронутой, открывают доступ ко многим ранее неизвестным и недоступным функциональным изотиоцианатам (с ацетальными, ацидальными, тиацетальными и др. группами) – перспективным объектам для биологических исследований, мономерам и удобными строительными блоками в органическом синтезе.

### 1.1. Синтез бис-ацеталей ароматических диолов

Нами установлено, что 2-(винилокси)этилйзотиоцианат количественно присоединяет гидрокси- (пирокатехин, резорцин, гидрохинон, 2,3-дигидроксинафталин) и бис-фенолы (ди-*n*-фенилолпропан) к винилоксигруппе в мягких условиях (без растворителей, стехиометрическое соотношение реагентов, 0,25–0,5 мас%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 55–80°C, 0,5–2 ч) с образованием ранее неизвестных полифункциональных ацеталей (бис-ацеталь-бис-изотиоцианатов) 2–6 (аналогов диизотиоцианатов) – перспективных сшивающих агентов, модификаторов полимерных материалов, стартовых веществ для органического синтеза и нетрадиционных продуктов.



Как и ожидалось, присоединение к эфиру 1 ароматических диолов (в отличие от алифатических спиртов и гликолей) не сопровождается симметризацией образующихся ацеталей (по реакциям диспропорционирования или алкоголиза). Легко идентифицируемый 1,3-оксазолан-2-тион, неизбежно образующийся при протекании параллельной реакции алкоголиза, среди продуктов реакции не зарегистрирован.

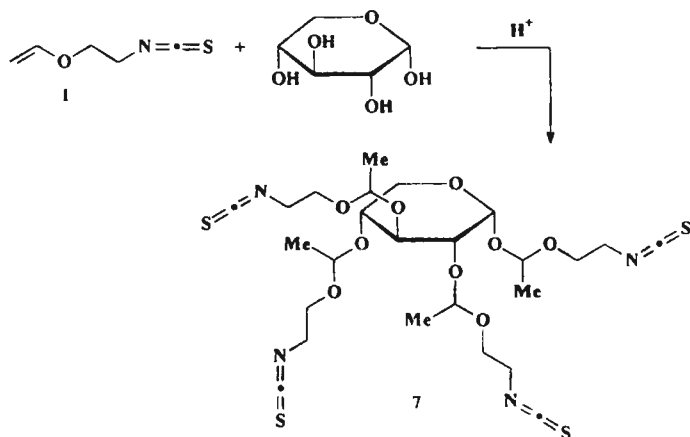
### 1.2. Взаимодействие 2-(винилокси)этилйзотиоцианата с *L*-ксилозой

Ацетали и изотиоцианаты обладают высокой реакционной способностью, а также широким спектром биологической активности и технически важных свойств. Сочетание ключевых фрагментов этих двух классов химических соединений в одной молекуле природного соединения, например углевода, не только принципиально расширяет их синтетические и практические возможности, но и позволяет надеяться на появление новых неожиданных свойств.

Мы исследовали взаимодействие 2-(винилокси)этилйзотиоцианата (1) с углеводами и на примере *L*-ксилозы показали, что реакция, катализируемая трифторуксусной кислотой (~3 мас%), протекает в довольно мягких условиях (*n*-ксилол, 115–125°C, 4 ч) с образованием 2,3,4,5-тетракис[1-(2-изотиоцианатоэтоксид)-этокси]-*L*-ксилозы (7) с выходом ~90% (оценен по интегральной интенсивности сигнала ацетального протона в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ ).

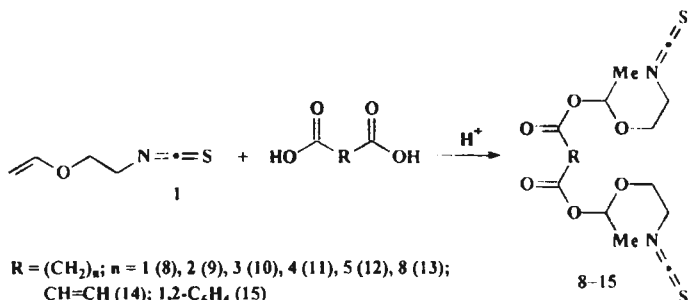
Другие исследованные углеводы (*D*-глюкоза, *D*- и *L*-арабиноза, *L*-сорбоза, рамноза, маннит) присоединяются к эфиру 1 в идентичных условиях с образованием соответствующих поли-ацеталь-поли-изотиоцианатов. Для количественной ацетализации сахарозы потребовалось увеличение продолжительности реакции до 10 ч.





### 1.3. Синтез бис-ацилалей дикарбоновых кислот

Реакция 2-(винилокси)этилйзотиоцианата с алифатическими и ароматическими дикарбоновыми кислотами (малоновой, янтарной, глутаровой, адипиновой, пимелиновой, себациновой, малеиновой и фталевой) исследована нами как простой и удобный путь синтеза функциональных диизотиоцианатов, ассортимент которых до сих пор невелик. В то же время такие соединения являются ценным синтетическим сырьем и представляют несомненный интерес для получения бис-, поли- и макроциклических тиомочевин и амидов, полимеров с взаимопроницающими сетками, в качестве сшивающих агентов и модификаторов эпоксидных смол и отвердителей, стартовых веществ для органического и гетероциклического синтеза.



Присоединение дикарбоновых кислот к эфиру 1 осуществляется легко, высокоселективно и в достаточно мягких условиях (0.3–0.6 мас% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 50–90°C, 0.5–3 ч) с образованием ранее неизвестных бис-ацилаль-бис-изотиоцианатов 8–15 с практически количественным выходом.

Реакция протекает и в отсутствие катализатора при температуре 65–125°C, однако лишь достаточно активные малоновая и малеиновая кислоты присоединяются к эфиру 1 количественно и практически без осложнений.

## 2. Реакции нуклеофильного присоединения

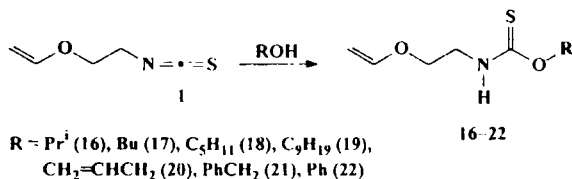
Основные закономерности реакционной способности органических изотиоцианатов, характеризующихся повышенной электрофильностью связей в группе  $N=C=S$ , достаточно подробно изучены для их реакций со спиртами, тиолами, аминами и другими нуклеофильными реагентами. Повышенный интерес к этим реакциям обусловлен не только стремлением получить полезную дополнительную информацию о реакционной способности изотиоцианатов, но и большим синтетическим и прикладным значением, а также широким спектром биологической активности образующихся в итоге продуктов реакции.

### 2.1. Синтез *O*-органил-*N*-[2-(винилокси)этил]карбамотиоатов

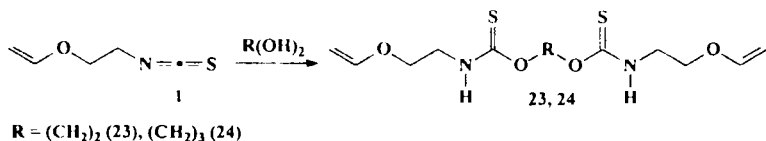
Катализируемая основаниями ( $Et_3N$ ,  $Bu^tOK$ ) реакция 2-(винилокси)этилзотиоцианата с простейшими алкан-, алкен- и алкинолами (1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 1-гексанол, 1-нонанол, 2-пропен-1-ол, фенолметанол), фенолом и алкандиолами (1,2-этан- и 1,3-пропандиолами) приводит к новым представителям *O*-органил-*N*-[2-(винилокси)этил]карбамотиоатов **16–24** – перспективных объектов для биологических и физико-химических исследований. мономеров и полупродуктов для органического синтеза.

Оказалось, что в отличие от полифторалканолов их нефторированные аналоги с трудом присоединяются к изотиоцианату **1** даже в присутствии значительных количеств  $Et_3N$  (до 15 мас% вместо 0.3–0.8% для полифторалканолов) и при более высокой температуре (85–115°C, 23–33 ч). Выход аддуктов 90–100%.

При катализе  $Bu^tOK$  (5 мас%) продолжительность реакции резко сокращается (1–3.5 ч при 40–130°C). Целевые карбамотиоаты **16–22** выделены с выходом 94–100%.

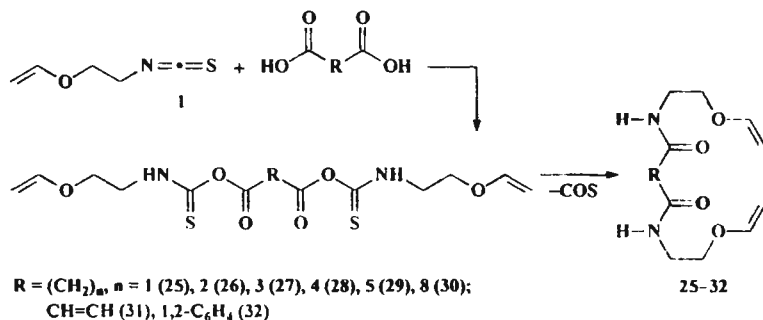


В отличие от одноатомных спиртов, 1,2-этандиол взаимодействует с изотиоцианатом **1** в присутствии  $Et_3N$  (15 мас%) с достаточно высокой скоростью (85–100°C, 9 ч, выход 100%). Относительно высокую реакционную способность показал изотиоцианат **1** и в реакции с 1,3-пропандиолом – уже через 4.5 ч при 55–80°C выход бис-*N*-[2-(винилокси)этил]карбамотиоата **24** составлял ~70%.



## 2.2. Синтез бис-амидов дикарбоновых кислот

С целью синтеза ранее недоступных дивиниловых эфиров диамидодиолов – перспективных полифункциональных мономеров, синтонов и модификаторов полимерных материалов, а также получения новых данных о реакционной способности и синтетическом потенциале 2-(винилокси)этилизотиоцианата мы исследовали его взаимодействие с рядом дикарбоновых кислот (малоновой, янтарной, глутаровой, адипиновой, пимелиновой, себаценовой, малеиновой, фталевой) в нуклеофильных условиях.



Установлено, что в присутствии каталитических количеств (10–15 мас%)  $\text{Et}_3\text{N}$  2-(винилокси)этилизотиоцианат реагирует с дикарбоновыми кислотами с достаточно высокой региоселективностью, с практически количественным выходом приводя к ранее неизвестным *N,N'*-бис[2-(винилокси)этил]амидам 25–32. Процесс реализуется без растворителя при непродолжительном нагревании стехиометрических количеств реагентов (55–110°C, 3–50 мин).

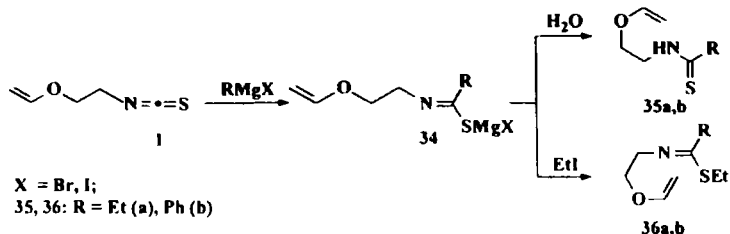
## 3. Реакции с металлоорганическими соединениями

2-(Винилокси)этилизотиоцианат (1) показал себя как перспективный «якорный» виниловый эфир, позволяющий осуществлять легкую функционализацию соединений самых разных классов, в том числе металлоорганических, высокоселективным присоединением к изотиоцианатной группе. Реакцией 2-(винилокси)этилизотиоцианата с литирированными алленами и ацетиленами были синтезированы ранее неизвестные и недоступные 1-[2-(винилокси)этил]-пирролы и 2-(винилоксиметил)-2,3-дигидропиридины. Металлированные алкоксигены также легко присоединяются к изотиоцианату 1, после алкилирования интермедиатов давая алкил-2-алкокси-*N*-[2-(винилокси)этил]-2-пропенимидотиоаты – перспективные синтоны и 1,3-азадисны.

### 3.1. Реакции с реактивами Гриньяра: синтез 2-(винилокси)этилтиоамидов и 2-(винилокси)этилтиоимидатов

Реакция 2-(винилокси)этилизотиоцианата с магниорганическими реагентами приводит (соответственно после гидролиза или алкилирования аддуктов) к

ранес неизвестным тиамидам **35a,b** и тиаимидатам **36a,b** с высокоактивными винилоксигруппами.



Процесс проводили в диэтиловом эфире при температуре его кипения. Реактив Гриньяра брали в ~1.7-кратном избытке по отношению к изотиоцианату. Последующий гидролиз (разбавленной HCl) продуктов присоединения **34** приводит к тиамидам **35a,b** с хорошим выходом.

Алкилирование аддуктов **34** этилиодидом в тетрагидрофуране приводит к 2-(винилокси)этилиоимидатам **36a,b**, условия получения и выходы которых, как и тиамидов **35a,b**, суммированы в табл. 1.

**Таблица 1**  
Условия реакции и выходы тиамидов **35a,b** и тиаимидатов **36a,b**

№ соединения	RMgX	Время реакции, ч	Конверсия 1, %	Выход, % <sup>a</sup>
<b>35a</b>	EtMgBr	0.5	~100	50
<b>35b</b>	PhMgBr	2	62	91 (56) <sup>b</sup>
<b>36a</b>	EtMgBr	18 <sup>a</sup>	90	70 (63) <sup>b</sup>
<b>36b</b>	PhMgBr	3 <sup>c</sup>	78	79 (62) <sup>b</sup>

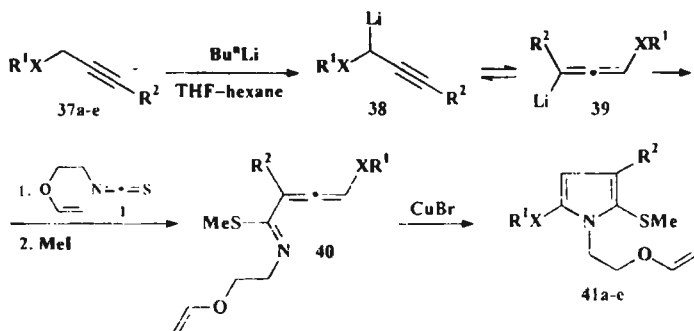
Примечание: <sup>a</sup> Препаративный выход в расчете на вступивший в реакцию изотиоцианат. <sup>b</sup> Препаративный выход в расчете на взятый в реакцию изотиоцианат. <sup>c</sup> Алкилирование проводилось при 20°C в диэтиловом эфире. <sup>d</sup> Алкилирование проводилось при 66°C в тетрагидрофуране.

### 3.2. Низкотемпературные реакции с ненасыщенными карбоннами: синтез пирролов и дигидропиридинов

Недавно открытые (1995–1999 гг.) фундаментально новые реакции металлоорганических соединений с гетерокумусами, приводящие к каскадной сборке пирролов, индолов, циклобутано-пирролинов, тиазанов, тиафенов, дигидротиафенов, тиопиранов, дигидропиридинов, хинолинов, тиазолов, имидазолов и др. гетероциклов, внесли существенный вклад в химию как полярных металлоорганических соединений (главным образом производных щелочных металлов), так и изотиоцианатов и за короткий период превратились в мощный инструмент современного органического и гетероциклического синтеза. Эти исследования имеют определяющее значение для развития органического и металлоорганического синтеза, открывают новые синтетические возможности.

### 3.2.1. Синтез 2,3,5-замещенных 1-[2-(винилокси)этил]пирролов

Использование в реакции с литируемыми пропаргиловыми эфирами и аминами изотиоцианата **1** позволило принципиально расширить синтетические возможности развиваемого нами подхода и успешно реализовать конструирование 1,2,3,5-тетразамещенного пиррольного ядра с высокоактивными винилокси-группами в одну препаративную стадию.

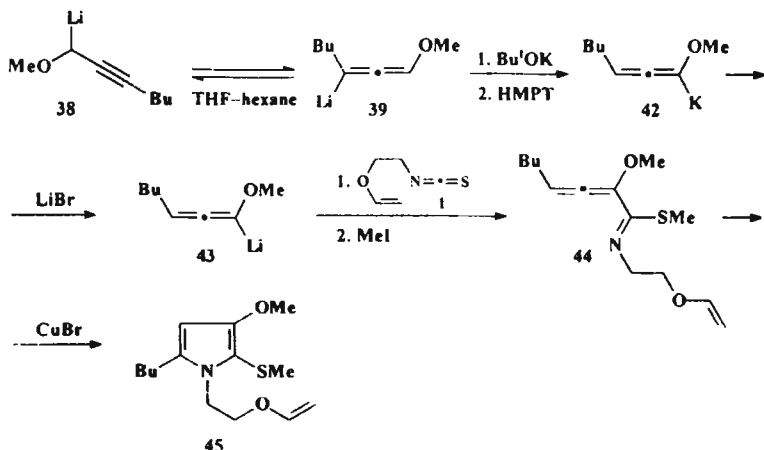


	a	b	c	d	e
XR <sup>1</sup>	OMe	OMe	NMe <sub>2</sub>	NEt <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>
R <sup>2</sup>	Bu	SMe	Ph	Ph	SMe
Выход, %	79	97	52	17	59

Алкины **37a-e** легко депротонируются бутиллитием в смешанном растворителе ТГФ-гексан при температуре  $-100 \div -20^\circ\text{C}$  в течение  $\sim 15-30$  мин с образованием литированных интермедиатов (равновесная смесь ацетиленовых **38** и алленовых **39** производных), которые взаимодействуют с изотиоцианатом **1** ( $-100 \div -25^\circ\text{C}$ ,  $10-30$  мин) исключительно в алленовой форме **39**. Алкилирование аддуктов (тиолатов лития) метилиодидом количественно приводит к 2,3-бутадиенимидотиоатам **40**, которые в присутствии каталитических количеств солей одновалентной меди гладко трансформируются в пирролы **41a-e**.

Использование в качестве депротонирующего основания Bu<sup>n</sup>Li-Bu<sup>n</sup>OK и добавление к реакционной смеси гексаметапола в качестве со-растворителя (с последующей заменой калия в интермедиате **42** на литий с помощью LiBr) ведет к другому интермедиату - 1-литии-1-метокси-1,2-гептадиену (**43**). Доказательством его образования является синтез 5-бутил-3-метокси-2-(метилтио)-1-[2-(винилокси)этил]пиррола (**45**) с препаративным выходом 33% (по нижеприведенной схеме).

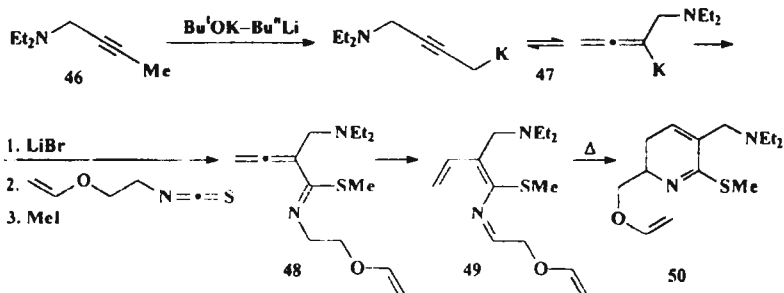
Анализ спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C пирролов **41a** и **45** показал, что эти две структуры отличаются друг от друга положением одинаковых заместителей в кольце. Наиболее отчетливо это проявляется в сильном смещении синглетного сигнала протона в положении 4 пиррольного кольца (при 5.22 м.д. для **41a**) в слабое поле (при 5.67 м.д. для **45**). В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C отмеченные структурные изменения проявились в смещении сигналов всех углеродных атомов пиррольного ядра на 5-10 м.д.



Таким образом, получено еще одно экспериментальное подтверждение ранее обнаруженного факта, что в сильнополярных средах  $\gamma$ -металлированные алкеновые эфиры перегруппировываются в  $\alpha$ -металлированные производные. Реализация обнаруженной трансформации карбанионов при изменении полярности среды в исследуемой нами реакции позволяет осуществлять управляемую каскадную сборку различных пиррольных структур из одних и тех же стартовых соединений, то есть направлять  $C$ -заместители, поставщиком которых является алкин, в заданные положения пиррольного кольца.

### 3.2.2. Синтез $N,N$ -диэтил- $N$ -[2-(метилтио)-6-[(винилокси)метил]-5,6-дигидро-3-пиридинил]метил)амин

Нами установлено, что депротонирование  $N,N$ -диэтил-2-бутин-1-амин (46) сверхосновной системой  $Bu^tOK-Bu^tLi$  (ТГФ,  $-90 \div -70^\circ C$ ,  $\sim 10$  мин) протекает по метильной группе [в  $N,N$ -диметил-2-бутин-1-амине и 1-(2-бутинил)пиперидине атаке основанием подвергается метиленовая группа] и после замены противоиона в интермедиатах 47 на катион лития ( $LiBr$ ,  $-70 \div -50^\circ C$ ,  $\sim 5$  мин), последующего взаимодействия с изотиоцианатом 1 ( $-100 \div -35^\circ C$ ) и алкилирования аддукта ( $-35 \div 20^\circ C$ ) приводит к  $N$ -[2-(винилокси)этил]-2,3-бутадиснимидотиоату 48.



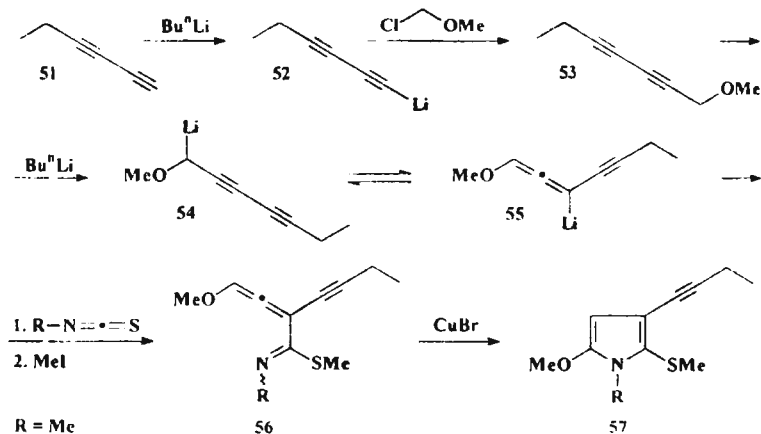
В отсутствие катализатора бутаденимидотиоат **48** в мягких условиях (при  $\sim 50^\circ\text{C}$ ) изомеризуется в 1,3-бутаденил-*N*-[2-(винилокси)этилиден]амин **49**, электроциклизация которого в дигидропиридин **50** при нагревании до  $\sim 80^\circ\text{C}$  протекает с экзотермическим эффектом (разогрев до  $145^\circ\text{C}$ ).

### 3.2.3. Синтез 3-винил и 3-этинилпирролов

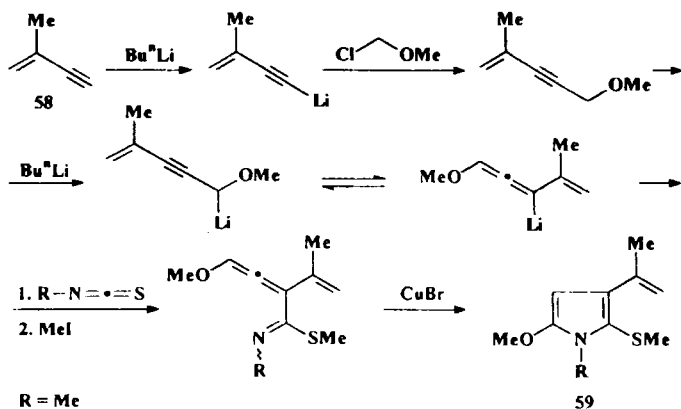
Фрагменты *C*-винилпирролов входят в состав многих продуктов биосинтетических процессов (порфирины и структурно родственные им хлорофиллы и гем) либо принимают участие в их биосинтезе (коррины, витамин  $\text{B}_{12}$ ). В связи с этим становится понятным интерес, проявляемый как к химии *C*-винилпирролов, так и к методам их получения.

Использование простейших сопряженных снинов и диниов в рамках общей стратегии формирования пиррольного ядра из карбанионов 1,2-дснгов и изотиоцианатов позволило нам открыть простой путь к новым семействам труднодоступных 3-винил- и 3-этинилпроизводных пирролов.

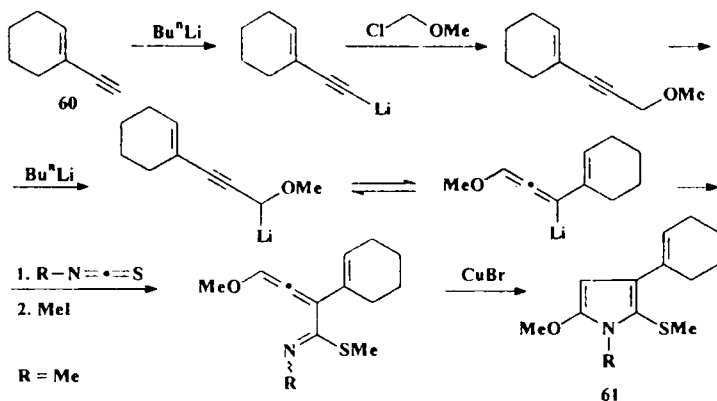
Первый представитель ранее неизвестных 3-этинилпирролов - 3-(1-бутил)-5-метокси-1-метил-2-(метилтио)пиррол (**57**) получен нами с выходом 19% из гекса-1,3-диина (**51**) и метилизотиоцианата в одну препаративную стадию (6 стадий в одной колбе). Необходимый для его синтеза 1-метокси-2,4-гептадинин (**53**) легко образуется из литированного гекса-1,3-диина (**52**) (ТГФ-гексан,  $\text{Bu}^n\text{Li}$ ) и метокси(хлор)метана. Депротонирование гептадинина **53** бутиллитием, последующее взаимодействие интермедиатов (**54**, **55**) с изотиоцианатом и алкилирование аддукта иодистым метилом приводят к 2,3-бутаденимидотиоату **56**, который в присутствии  $\text{CuBr}$  циклизуется в пиррол **57**.



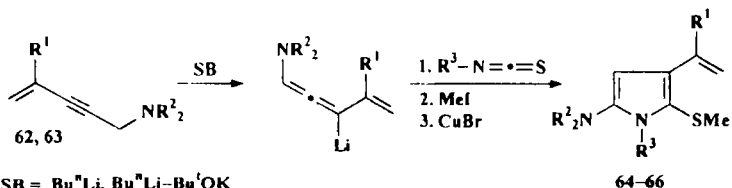
По аналогичной схеме из 2-метил-бут-1-ен-3-ина (**58**) и метилизотиоцианата с выходом 65% получен ранее неизвестный 3-изопропенил-5-метокси-1-метил-2-(метилтио)пиррол (**59**). Реакцию ведут в одну препаративную стадию.



1-Этинил-1-циклогексен (60) оказался подходящим стартовым соединением для одnoreакторной сборки ранее неизвестных 3-(1-циклогексенил)пирролов, например, пиррола 61. Препаративный выход 68%.



Использование в качестве исходных соединений *N,N*-диэтил-4-пентен-2-ин-1-амина (62) и *N,N*,4-триметил-4-пентен-2-ин-1-амина (63) позволило, кроме винильного фрагмента, ввести в структуру образующихся пирролов 64–66 еще и аминогруппы, что, несомненно, повышает их синтетический и биологический потенциал.



$\text{SB} = \text{Bu}^n\text{Li}, \text{Bu}^n\text{Li}-\text{Bu}^t\text{OK}$

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Et}$  (62),  $\text{R}^3 = \text{Me}$  (64);  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$  (63),  $\text{R}^3 = \text{Et}$  (65);

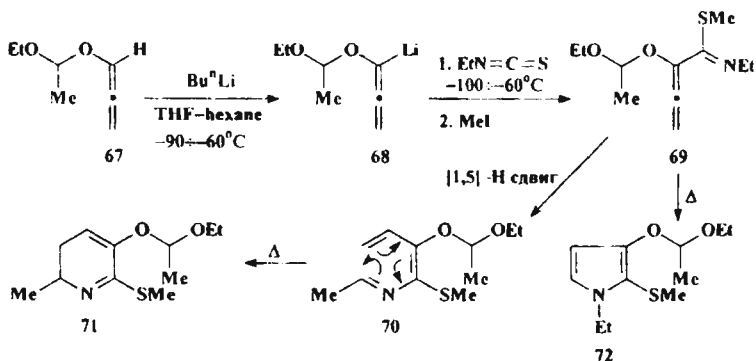
$\text{CH}_2=\text{CHOCH}_2\text{CH}_2$  (66)



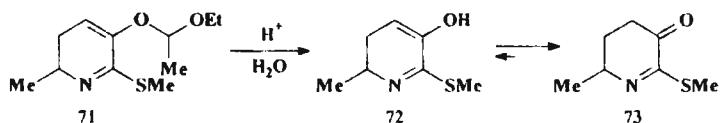
Очевидно, что возможности данного подхода к синтезу пирролов, не ограничиваются вышерассмотренными примерами. Фактически, пирролы **57**, **59**, **61**, **64–66** являются родоначальниками новых семейств *C*-винил- и *C*-этинилпирролов.

### 3.2.4. Синтез 5-(1-этоксизтокс)-2,3-дигидропиридина и 5,6-дигидро-3(4H)-пиридиона

$\alpha$ -Литиированный 1-(1-этоксизтокс)аллен (**68**), легко получаемый из 2-пропин-1-ола и этоксиэтена с последующей изомеризацией образующегося 3-(1-этоксизтокс)-1-пропина в 1-(1-этоксизтокс)аллен (**67**) и депротонированием последнего бутиллитием, легко взаимодействует с изотиоцианатами (например, с этилизотиоцианатом) с образованием после алкилирования аддукта 2,3-бутадиенимидотиоата **69**. В отсутствие CuVg соединение **69** трансформируется в ранее неизвестный 5-(1-этоксизтокс)-2,3-дигидропиридин **71** и 3-(1-этоксизтокс)-пиррол **72** (~6:1) – предшественники 5,6-дигидро-3-пиридинолов и 3-гидроксипирролов. Процесс реализуется в одну препаративную стадию.

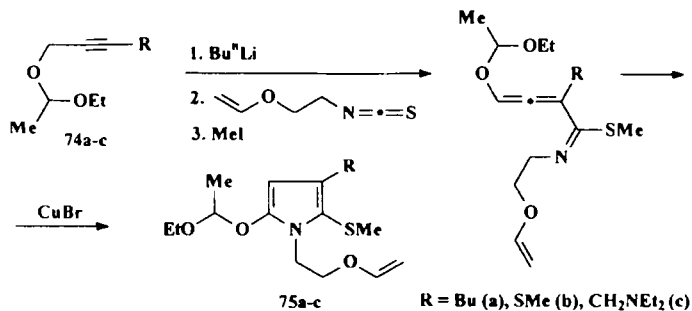


В процессе разделения продуктов реакции (при обработке разбавленной HCl) происходит одновременное снятие ацетальной защиты с дигидропиридина **71**, что значительно упрощает синтез целевых гидроксидигидропиридинов **72**, реализующихся в keto-форме **73**.

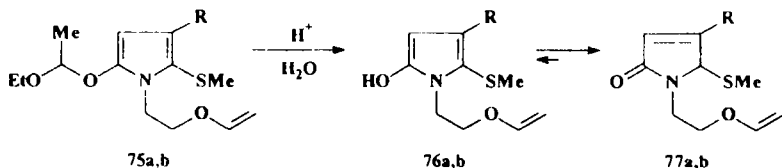


### 3.2.5. Синтез 1-(2-винилокси)этил-2-гидроксипирролов

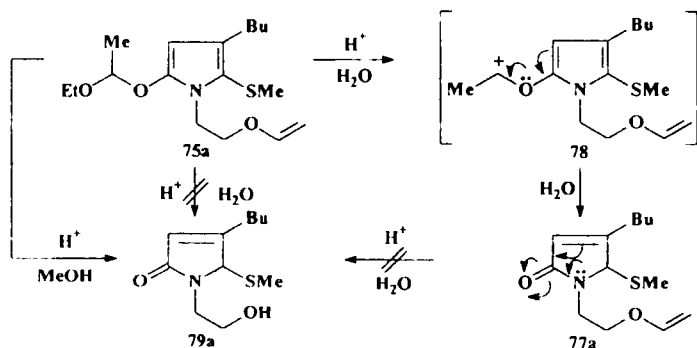
Вовлечение в реакцию с изотиоцианатами [метил-, 2-(винилокси)этил-] литиированных производных 1-R-3-(1-этоксизтокс)-1-пропина (**74a–d**) открывает новый прямой выход на труднодоступные 5-(1-этоксизтокс)-3-R-2-(метилтио)-пирролы типа **75a–c** – предшественники 2-гидроксипирролов.



Неожиданно обнаружено, что мягкий гидролиз (вода-диоксан, 0°C, каталитические количества HCl) соединений **75a,b** позволяет осуществлять изящное снятие ацетальной защиты, сохраняя обычно гидролитически нестабильную винилокси группу полностью не затронутой. В итоге были получены первые представители ранее недоступных 4-R-5-(метилтио)-1-[2-(винилокси)этил]пиррол-2-олов (**76a,b**), реализующихся в виде таутомерных им 4-R-5-(метилтио)-1-[2-(винилокси)этил]-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов (**77a,b**).



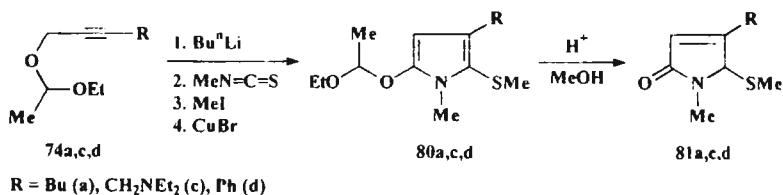
Очевидно, что в исследованных условиях скорость гидролитического распада ацетальной функции значительно превышает скорость гидролиза фрагмента винилового эфира. Такое сильное различие в реакционной способности винилокси- и ацетальной функций (в структуре соединения **75**) в идентичных условиях гидролиза, по-видимому, обусловлено различиями в стабильности промежуточно образующихся карбокатионов. Образование пиррол-2-онов **77** в качестве продуктов реакции гидролиза, скорее всего, связано с дополнительной стабилизацией карбокатиона **78** за счет сопряжения.



В свою очередь, беспрецедентная гидролитическая стабильность винилок-сигруппы в пиррол-2-онах 77, фактически являющихся циклическими енамида-ми, может быть связана с блокированием кислотного катализатора амидной функцией, например атомом кислорода, несущим избыточный отрицательный заряд за счет эффектов сопряжения.

1,5-Дигидро-2*H*-пиррол-2-оны 79 нам удалось получить, проведя метанолиз пирролов 75.

Катализируемый минеральными кислотами (HBr, HCl) метанолиз 5-(1-этоксиэтокси)-1-метил-3-*R*-2-(метилтио)пирролов 80 [получены реакцией метилизотиоцианата с литируемыми 1-*R*-3-(1-этоксиэтокси)-1-пропинами 74] приводит к новому семейству труднодоступных 1-метил-2-гидроксипирролов, которые также существуют исключительно в таутомерной им keto-форме 81.



Состав и структура всех синтезированных соединений согласуются с данными элементного анализа, ИК, ЯМР и масс-спектров.

## ВЫВОДЫ

1. На основе классических реакций электрофильного и нуклеофильного присоединения моно-, ди- и полипротогенных соединений (спиртов, углеводов, гидрокси- и бисфенолов, дикарбоновых кислот) к 2-(винилокси)этилизотиоцианату разработаны оригинальные и технологичные способы получения новых семейств не имеющих аналогов функционально замещенных виниловых эфиров и изотиоцианатов – стартовых веществ для тонкого органического синтеза, нетрадиционных продуктов и прогрессивных материалов для новых технологий. В итоге создан широкий ассортимент изотиоцианатов и виниловых эфиров с различными заместителями, гетероатомами и структурными фрагментами (ацетальными, ацидальными, тиокарбаматными, амидными и др.).
2. Впервые осуществлено взаимодействие 2-(винилокси)этилизотиоцианата с магнийорганическими соединениями и получены первые представители тиоамидов и тиоимидатов с высокоактивными винилоксигруппами – перспективных мономеров и полупродуктов.
3. Получила дальнейшее развитие принципиально новая общая стратегия однореакторного синтеза фундаментальных гетероциклов из изотиоцианатов и полярных металлоорганических соединений (алленовых и ацетиленовых карбанионов) как основных строительных блоков. Показаны широкие возможности данного подхода для направленного конструирования разнообразных пиррольных и дигидропиридиновых молекул – ключевых структурных

фрагментов биологически активных соединений и лекарственных препаратов – из одних и тех же предшественников.

4. Принципиально и целенаправленно расширены ряды металлоорганических соединений и изотиоцианатов, вовлекаемых в данную реакцию, разработаны условия синтеза и установлены основные тенденции влияния строения субстрата и адденда, природы сверхоснования и растворителя на направление и итог реакции:

  - Показано, что вовлечение 2-(винилокси)этилизоцианата в низкотемпературные реакции с карбанионами 1,2-диенов и алкинов, генерируемыми *in situ* под действием сверхоснований ( $\text{Bu}^n\text{Li}$ ,  $\text{Bu}^n\text{Li}-\text{Bu}^t\text{OK}$ ), открывает доступ к ранее неизвестным виниловым эфирам пиррольного и дигидропиридинового ряда.
  - Обнаружено принципиальное влияние условий депротонирования на итог реакции ненасыщенных карбанионов, генерируемых из алкинов под действием сверхоснований различными способами, с изотиоцианатами, что позволяет осуществлять управляемую сборку пиррольного ядра с одновременным введением заместителей в заданные положения пиррольного кольца, в том числе менять местами 3- и 5-заместители.
  - Впервые осуществлена однореакторная высокоскоростная каскадная сборка труднодоступных C-винил- и C-этинилпирролов из изотиоцианатов и карбанионов простейших енинов и диенов. Показано, что способ носит общий характер и может рассматриваться как принципиально новый подход к формированию 3-винил- и 3-этинилпиррольного ядра.
  - На основе 1-R-3-(1-этоксизтоксиг)пропинов или 1-(1-этоксизтоксиг)аллена и изотиоцианатов [алкил-, 2-(винилокси)этил-] разработаны простые и удобные методы синтеза ранее неизвестных 1-алкил- и 1-[(2-винилокси)этил]-2-(алкилтио)-5-(1-этоксизтоксиг)пирролов и 2-алкил-5-(1-этоксизтоксиг)-6-(алкилтио)-2,3-дигидропиридинов – новых семейств ацетальпирролов и -дигидропиридинов как потенциально биологически активных веществ и предшественников 2-гидроксипирролов и 5,6-дигидро-3(4H)-пиридинов.
  - Обнаружена беспрецедентная стабильность винилоксигруппы и пиррольного кольца в условиях кислотного гидролиза. Впервые осуществлено региоселективное снятие ацетальной защиты кислотным гидролизом 1-[(2-винилокси)этил]-5-(1-этоксизтоксиг)пирролов, содержащих три кислоточувствительных центра, с сохранением и пиррольного ядра, и винилоксигруппы. Получены первые представители ранее недоступных 1-[(2-винилокси)этил]пиррол-2-онов.
  - Найдены условия получения ранее неизвестных и недоступных 1-[(2-гидрокси)этил]пиррол-2-онов – первых представителей нового семейства дигидроксипирролов – метанолизом 1-[(2-винилокси)этил]-5-(1-этоксизтоксиг)пирролов.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Толмачев С.В., Недоля Н.А., Brandsma L. *Виниловые эфиры дигидропиридинового ряда из 2-(винилоксиэтил)изотиоцианата и карбанионов 1,2-диенов*. В кн.: Тезисы Молодежной научной конференции по органической химии "Байкальские чтения 2000". 18-25 июля. Иркутск, 2000. С. 58.

2. Brandsma L., Tolmachev S.V., Nedolya N.A. *Vinyl Ethers of Pyrrole Series*. In: Abstracts of Eurasian Conference on Heterocyclic Compounds. 16-19 September, 2000, Suzdal, Russia, 2000. P. 44.

3. Недоля Н.А., Brandsma L., Толмачев С.В., Албанов А.И. *Принципиально новый путь синтеза 2-гидроксипирролов*. В кн.: Тезисы докладов 1<sup>ой</sup> Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста, 19-23 сентября, 2000, Суздаль, 2000. С. 299.

4. Дмитриева Л.Л., Сарапулова Г.И., Клыба Л.В., Албанов А.И., Зиновьева В.П., Толмачев С.В., Недоля Н.А., Брандсма Л. *Виниловые эфиры, содержащие изотиоцианатную группу. XVI. Синтез 2-(винилокси)этил- и аллилтиоамидов и -тиоимидатов*. ЖОрХ. 2000. Т. 36. Вып. 8. С. 1146–1151.

5. Толмачев С.В., Зиновьева В.П., Сарапулова Г.И., Недоля Н.А. *Виниловые эфиры, содержащие изотиоцианатную группу. XVII. Бис-ацетали ароматических диолов с изотиоцианатными группами*. ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 1. С. 13–16.

6. Брандсма Л., Недоля Н.А., Толмачев С.В., Албанов А.И. *Развитие нового подхода к формированию пиррольного ядра: синтез 2-гидроксипирролов*. ХГС. 2001. № 3. С. 394.

7. Недоля Н.А., Толмачев С.В., Зиновьева В.П. *Виниловые эфиры, содержащие изотиоцианатную группу. XVIII. Реакция с дикарбоновыми кислотами: простой путь к бис-ацеталам с изотиоцианатными группами*. ЖОрХ. 2001. – В печати.

8. Brandsma L., Недоля Н.А., Толмачев С.В. *Развитие нового подхода к формированию пиррольного ядра: синтез 2,3,5-замещенных 1-[2-(винилокси)этил]пирролов*. ХГС. 2001. – В печати.

9. Недоля Н.А., Толмачев С.В., Зиновьева В.П., Сарапулова Г.И. *Виниловые эфиры, содержащие изотиоцианатную группу. XIX. Реакция с дикарбоновыми кислотами: простой путь к N,N'-бис[(2-винилокси)этил]амидам*. ЖОрХ. 2001. – В печати.

Отпечатано в Глазковской типографии  
Заказ №176 Тираж 120 экз.



